

· 临床论著 ·

愈心痛胶囊治疗不稳定性心绞痛临床研究

雷 燕¹ 陈可冀¹ 柯元南² 葛崇华³ 陈朋明³ 徐亚萍³

内容提要 本研究观察了益气活血方药愈心痛胶囊配合常规西药治疗 34 例不稳定性心绞痛(UA)的临床疗效。结果显示: (1)愈心痛组在总的临床疗效方面和在心电图缺血性 ST 段恢复、心绞痛分级改善、硝酸甘油消耗量减少以及平均起效时间上均明显优于西药对照组(总有效率分别为 94.1%和 74.2%, $P < 0.05$); 同时, 患者的自觉症状和血瘀征象也明显好转。(2)实验室检测表明, UA 患者较正常对照组, 外周血循环内皮细胞(CEC)数量及血浆内皮素(ET)、丙二醛(MDA)和 α -颗粒膜蛋白(GMP-140)浓度显著增高, 而红细胞超氧化物歧化酶(SOD)和全血谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性显著降低, 提示 UA 患者存在严重的内皮功能损伤, 体内血小板活化程度较高及抗脂质过氧化能力下降。给予愈心痛治疗 2 周后, 血中 CEC 数量及 ET、MDA 和 GMP-140 含量均显著降低, 而 SOD、GSH-Px 活性显著升高($P < 0.01 \sim 0.001$), 疗效明显优于西药对照组($P < 0.05 \sim 0.01$)。提示愈心痛胶囊与抗心绞痛西药有协同治疗作用, 可能是通过改善血管内皮功能, 拮抗 ET, 抑制血小板活化和减轻脂质过氧化损伤等途径来达到治疗 UA 的目的。

关键词 不稳定性心绞痛 内皮 α -颗粒膜蛋白-140 愈心痛胶囊

Clinical Study on Effect of Yuxintong Capsule in Treating Unstable Angina LEI Yan, CHEN Ke-ji, KE Yuan-nan, et al *Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)*

The Yuxintong (YXT) capsule, which possesses effects of removing blood stasis and replenishing Qi, was used to treat patients with unstable angina (UA). Sixty-five patients were divided randomly into YXT group (34 cases) and control groups (31 cases). Conventional Western medicine therapy was given to both groups and YXT was given to YXT group in addition. Results showed that: (1)Effect of YXT group was superior to that of control group in general clinical efficacy, recovery of ischemic S-T segment changes in electrocardiogram, improvement of grading of angina, reduction in consumption of nitroglycerine, and mean onset time of effect. Meanwhile, the subjective symptoms and signs of blood stasis also improved evidently. (2)Laboratory findings displayed obvious elevation of peripheral circulatory endothelial cells, plasma endothelin (ET), malonyldialdehyde and α -granule membrane protein-140, as well as markedly reduction of erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity, $P < 0.01 \sim 0.001$. The effect of YXT group was significantly better than that of control group, $P < 0.05 \sim 0.01$. These findings suggested that YXT could supplemented Western medicine of antiangina, it might act by means of improving the function of vascular endothelia, antagonising against ET, inhibiting the platelet activation and reducing the damage induced by lipid peroxidation.

Key words unstable angina, endothelin, α -granule membrane protein-140, Yuxintong capsule

不稳定性心绞痛(unstable angina,UA)属于中医学“厥心痛”、“胸痹”等病证范畴,是

心绞痛症状不稳定的统称,具有演变为急性心肌梗塞(acute myocardial infarction,AMI)的高度危险性。本病西医常规治疗效果较差,容易反复发作,即使部分患者于发病早期行冠

1. 中国中医研究院西苑医院(北京 100091); 2. 中日友好医院心内科; 3. 中日友好医院临床研究所

状动脉血行重建,但在急性期并发症也偏多,且为创伤性手术,不易被所有患者接受。因此,积极探索中西医结合最大限度的内科治疗,以提高疗效,改善预后,避免或延缓冠心病不良结局的发生,具有重要的临床意义。我们在西药常规治疗的基础上,加用中药复方愈心痛胶囊治疗 UA 34 例,取得较好的疗效,现报告如下。

临 床 资 料

1 诊断及心绞痛分级标准和中医辨证标准

1.1 UA 分型 参照国内外文献及 WHO 分型^[1],将下列心绞痛归为 UA,即初发劳力型(1 个月内),恶化劳力型(3 个月内),自发性心绞痛及 AMI 后 1 个月内心绞痛。胸痛特点符合心绞痛表现(排除主动脉瓣病,心肌病及严重贫血),常规 12 导联心电图或动态心电图有明显缺血证据(两个肢体导联或相邻胸前导联 ST 段压低或抬高 >0.1 mV,或 T 波倒置),心绞痛发作时,肌酸激酶(CK)峰值 $<$ 正常值上限的 2 倍。本研究 65 例 UA 均符合上述标准。

1.2 心绞痛分级 参考 1972 年加拿大心血管病学学会劳力型心绞痛分级标准^[2]。

1.3 中医辨证分型 根据 1980 年全国冠心病辨证论治研究座谈会制订的冠心病心绞痛中医辨证试行标准^[3]。

2 病例选择 自 1995 年 5 月~1996 年 1 月期间在中日友好医院心内科住院的 UA 患者 65 例,男 42 例,女 23 例,年龄 45~83 岁,平均 61.5 ± 10.3 岁,均除外急性心肌梗塞(AMI)、严重心肝肾功能损害或严重心律失常的患者,随机分为愈心痛组和西药组。愈心痛组 34 例,男 22 例,女 12 例,年龄 62.9 ± 9.9 岁;病程 1 周~25 年,平均 5.02 ± 4.78 年。其中初发劳力型 6 例,恶化劳力型 17 例,自发型 4 例,梗塞后型 7 例;心绞痛分级(除外自发型 4 例):II 级 11 例,III 级 13 例,IV 级 6 例;中医辨证为气滞血瘀

型者 8 例,寒凝血瘀型 3 例,痰瘀互阻型 2 例,气虚血瘀型 10 例,阳虚血瘀型 5 例和气阴两虚兼瘀型 6 例。西药组:31 例,男 20 例,女 11 例,年龄 60.5 ± 10.7 岁,病程 1 周~23 年,平均 4.93 ± 4.68 年,其中初发劳力型 7 例,恶化劳力型 15 例,自发型 3 例,梗塞后型 6 例;心绞痛分级(除外自发型 3 例)为 II 级 9 例,III 级 14 例,IV 级 5 例;中医辨证为气滞血瘀型者 6 例,寒凝血瘀型 2 例,痰瘀互阻型 2 例,气虚血瘀型 9 例,阳虚血瘀型 6 例,气阴两虚兼瘀型 6 例。两组患者的一般情况、心绞痛类型、心绞痛分级以及中医证型分布,经统计学处理,均 $P > 0.5$ 或 0.2 ,具有可比性。另设正常对照组(对照组)20 例,均系门诊体检正常者,年龄 40~69 岁,平均 56.8 ± 11.6 岁,男女各 10 例。

治 疗 方 法

1 给药方法 单纯西药组给予硝酸甘油控释片长效异乐定 50 mg、阿斯匹林 80 mg、拜心通(心痛定控释片)30 mg,均每天 1 次;心绞痛难以控制时,给予硝酸甘油注射液 5 mg 加 5%葡萄糖液 500 ml,每天 1 次静脉滴注($20 \mu\text{g}/\text{min}$)。愈心痛组是在上述西药常规治疗的基础上,另外加服愈心痛胶囊(由红参、三七等药物组成,每粒含生药 0.33 g,吉林敖东制药厂提供),每次 3 粒,每天 3 次。两组均 2 周为 1 个疗程。

2 观察指标及方法 临床观察指标包括心绞痛发作情况,硝酸甘油消耗量(停减率),心电图心肌缺血性变化和中医舌苔、脉象的转归。治疗前后分别于清晨取肘静脉血检测血中循环内皮细胞(circulation endothelium cell, CEC)数(方法参考文献^[4]);血浆内皮素(ET)值(采用均相竞争法测定);血浆内 α -颗粒膜蛋白(GMP-140)含量(双抗体夹心 ELISA 法);红细胞超氧化物歧化酶(SOD)活力(黄嘌呤氧化酶法);全血谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力(DTNB 比色法);血浆丙二醛(MDA)含量(硫代巴比妥酸比色法)。

3 统计学处理 采用两样本均数 t 检验和配对 t 检验, χ^2 检验, Radit 检验和直线相关分析。

结 果

1 疗效判定标准 参照 1979 年中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常研究座谈会修订的冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准略加修订^[3]。

2 临床疗效

2.1 两组疗效比较 服药后, 愈心痛组显效、好转、无效和恶化例数分别为 26、6、2、0, 总有效率 94.1%; 西药组为 15、8、6、2, 总有效率 74.2%。两组疗效经 Ridit 检验, $P < 0.05$, 说明愈心痛组疗效优于西药组。同时, 经愈心痛治疗后, UA 患者唇舌紫黯、脉弦细或涩等瘀血体征和气短、乏力、易疲劳等气虚症状均有明显的改善, 而西药组未显示这种特点。疗效结束后, 跟踪随访 2±0.5 个月, 两组均有 1 例发生 AMI, AMI 发生率两组间无显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 心绞痛分级比较 治疗后两组心绞痛分级比较, 愈心痛组 I、II、III、IV 级的例数分别为 14、12、2 及 2, 西药组为 8、7、10 及 3, 经 Ridit 检验, $P < 0.05$ 。表明愈心痛组心绞痛分级改善优于西药组, 尤其 III 级、IV 级改善例数较多。

2.3 两组硝酸甘油消耗量比较 见表 1。

硝酸甘油的消耗量两组治疗后较治疗前均明显减少($P < 0.01$, $P < 0.001$); 治疗后两组之间有显著差异($P < 0.05$)。硝酸甘油停减率愈心痛组较西药组提高 19.6%, 但无统计

学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前后硝酸甘油消耗量比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	治疗前 (片/周)	治疗后 (片/周)	硝酸甘油停减率 (%)
愈心痛	34	8.8±6.3	2.4±3.1*△△	64.75
西药	31	7.9±6.7	3.9±2.4△	45.10

注: 与西药组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, △ $P < 0.01$, △△ $P < 0.001$

2.4 两组症状控制时间及心电图 ST 段变化比较 见表 2。

表 2 两组时间参数与心电图 ST 段变化比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	好转时间 (天)	消失时间 (天)	ST 段回升 (mV)
愈心痛	34	3.69±1.96**	10.56±3.65*	0.06±0.02**
西药	31	5.10±2.02	12.67±3.09	0.04±0.03

注: 与西药组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

愈心痛组在临床症状好转和消失时间、心电图 ST 段回升幅度均优于西药组, 两组差异显著($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2.5 疗效与辨证分型的关系 愈心痛胶囊疗效与中医辨证分型的关系, 经 Ridit 分析, 疗效最好的是气虚血瘀型, 疗效最差的是痰瘀互阻型, 两型间有显著差异($P < 0.05$); 其他型间比较均未见显著性差异(P 均 > 0.05)。西药组疗效与中医辨证分型之间未显示有组间差异($P > 0.05$)。

3 实验室指标的比较

3.1 治疗前后血 CEC 数与血浆 ET、GMP-140、MDA 和红细胞 SOD、全血 GSH-Px 值的变化 见表 3。

两组 UA 患者外周血中 CEC 数和血浆 ET、GMP-140、MDA 值均比对照组显著增高, 而红细胞 SOD 和全血 GSH-Px 活性显

表 3 各组治疗前后血 CEC 数与血浆 ET、GMP-140、MDA 及红细胞 SOD、全血 GSH-Px 值比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	CEC (个/0.9 μ l)	ET (pg/ml)	GMP-140 (ng/ml)	SOD (u/mgHb)	GSH-Px (u/ml)	MDA (nmol/ml)
对 照	20	3.91±1.01	50.18±12.16	35.41±10.03	70.70±9.61	45.60±5.11	3.68±0.49
愈心痛	34	治前 8.56±2.32△	88.29±19.06△△	55.24±9.61△△	56.81±9.30△△	39.28±9.43△	5.06±1.29△△
		治后 6.24±2.24*△△△	70.05±16.22*△△△	43.50±7.95*△△△	65.82±9.29*△△△	44.51±5.86*△△	3.76±0.99*△△
西 药	31	治前 8.77±2.19△△	86.67±22.44△△	57.12±12.68△△	57.59±7.31△△	37.77±5.66△△	4.99±1.07△△
		治后 7.69±1.85△	79.54±20.76△	49.67±11.43△△	60.81±7.65△	40.12±6.28△	4.49±0.88

注: 与西药组治后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, △ $P < 0.01$, △△ $P < 0.001$; 与本组治疗前比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$, ▲▲▲ $P < 0.001$

著降低($P < 0.01 \sim 0.001$)。服用愈心痛胶囊后,能明显升高 SOD 和 GSH-Px 活性,降低外周血中 CEC 数和血浆 ET、GMP-140、MDA 水平($P < 0.01 \sim 0.001$);西药组也可明显升高 SOD、GSH-Px 活性,减少血 CEC 数和血浆 ET、GMP-140 含量($P < 0.05 \sim 0.01$),但降低 MDA 的作用不明显($P > 0.05$)。治疗后几项指标的改善,愈心痛组均优于西药组,组间差异显著($P < 0.05 \sim 0.01$)。

3.2 实验室指标的相关分析 分别以 65 例 UA 患者在症状期(治疗前)测得的血中 CEC 数量与血浆 ET、GMP-140、MDA 含量和红细胞 SOD、全血 GSH-Px 的活性变化进行相关分析。结果表明,CEC 数量的变化与血浆 ET 浓度和 GMP-140 含量的改变呈显著的正相关(r 分别为 0.315 和 0.404, $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$);与其他各测定指标间无明显相关关系($P > 0.05$)。

讨 论

近代“损伤反应”学说认为,血管内皮细胞(vascular endothelia cell, VEC)损伤是冠心病发生的始动环节。CEC 和 ET 均是反映血管内皮损伤的特异性临床指标^[5, 6],新发现的 ET 是由 VEC 释放的一种强有力的血管收缩剂,其过量释放可引起冠状动脉强烈痉挛,心肌缺血坏死,并可加重心肌缺血再灌注损伤。本研究表明,UA 患者确实存在明显的 VEC 损伤和 ET 分泌增多,且 VEC 损伤越严重,循环 ET 升高越明显,两者共同参与了 UA 的发病过程。在用西药的同时加用愈心痛胶囊治疗后,血中 CEC 数和 ET 含量均明显降低,提示愈心痛胶囊能明显改善 VEC 功能,抵消 ET 效应,对 VEC 功能的损伤有较好的保护和治疗作用,从而达到缓解冠心病急性发作和加重的目的,表明愈心痛胶囊可能是一种内皮细胞保护剂。

GMP-140 是目前最具特异性的血小板活化的分子标志物,在启动和扩大血栓形成过程

中具有重要意义^[7]。本研究发现,UA 患者组血浆 GMP-140 值显著高于正常对照组,提示 UA 患者体内血小板被高度激活,系处于血栓前状态;相关分析表明,血中 CEC 数量的变化与血小板活化状态呈显著正相关,提示 VEC 损伤,血管壁保护作用丧失,致血小板活化和反应性增高,诱发血栓形成,是 UA 发生和发展的重要机制。经愈心痛治疗后,血浆 GMP-140 值明显下降,表明愈心痛具有抑制血小板活化的作用。

近年文献报道,氧自由基触发的脂质过氧化损伤反应通过损伤内皮细胞对冠心病形成有重要作用^[8]。本研究观察到 65 例 UA 患者红细胞 SOD 和血 GSH-Px 活性较正常对照组明显降低,而 MDA 含量显著升高,表明 UA 与氧自由基触发的脂质过氧化损伤有关。愈心痛组治疗 2 周后,两种酶活性分别较治前明显升高,而 MDA 显著降低,提示愈心痛胶囊具有自由基清除剂样作用,能提高机体抗氧化能力,减轻体内脂质过氧化损伤,保护血管内皮。

愈心痛胶囊对气虚血瘀型 UA 疗效优于痰瘀互阻型,提示今后研究中应考虑加入祛痰之品。愈心痛胶囊以益气活血、强心止痛为治疗大法,方中红参益气扶正,三七化瘀止痛。据现代药理研究证实,红参可显著提高机体耐缺氧能力^[9, 10],其总皂甙能缩小家兔实验性心肌梗塞范围,抗心肌缺血,减慢心率,减少心肌耗氧;还能够通过抑制 TXA₂引起的细胞内钙的释放而抑制血小板聚集。三七的主要活性成分是三七总皂甙,研究发现,三七总皂甙呈剂量依赖性地缩小在体大鼠冠状动脉结扎-再通后心肌梗塞范围,显著保护 SOD 活力,减少 MDA 的生成;静脉注射三七总皂甙能显著地提高家兔血浆 t-PA 活性,提高机体溶纤能力^[11, 12]。根据有关文献和我们的工作分析,愈心痛胶囊可能是通过保护血管内皮、减少 ET 释放、抑制血小板活化和血栓形成,抗脂质过氧化损伤和扩张冠状动脉,改善心肌灌注,增加心肌耐缺氧能力等途径,从而达到治

疗 UA 的目的。

参 考 文 献

- 高润霖, 陈再嘉. 进一步提高对不稳定性心绞痛的认识. 中华心血管病杂志 1994; 22(4): 243.
- 邵 耕. 稳定性劳力性心绞痛. 中国循环杂志 1988; 3(1): 1—2.
- 陈可冀, 廖家桢, 肖镇祥主编. 心脑血管疾病研究. 第 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1988: 318—319.
- 杨映波, 王正国, 刘怀琼. 血循环中内皮细胞数量变化意义的初探. 第三军医大学学报 1990; 12(3): 209—211.
- Iwata Y, Kuwaya F, Hayakama M, et al. Circulating endothelial cells fall to reduce cerebral infarction in rabbits. Stroke 1986; 17: 506—509.
- Pernow J, Hemsén A, Lundberg JM. Increased plasma levels of endothelin-like immunoreactivity during endotoxin administration in the pig. Acta Physiol Scand 1989; 137: 317—318.
- Stenberg PE, Mcever RP, Shumann MA, et al. A Platelet alpha-granule membrane protein (GMP-140) is expressed on the plasma after activation. J Cell Biology 1985; 101: 880—885.
- 杨成明, 刘兴耀, 杨映波, 等. 冠心病患者血管内皮损害与脂质过氧化反应的关系. 基础医学与临床 1995; 15(2): 63—64.
- 陈 修, 邓汉武, 刘立英, 等. 人参皂甙对心血管系统的作用. 中华心血管病杂志 1982; 10(2): 147—150.
- 平井爱山. 和汉药的抗血栓形成和抗动脉粥样硬化作用及其机理: 对花生四烯酸级联反应的影响. 国外医学中医中药分册 1995; 17(4): 32—33.
- 李 杏, 陈俊秀, 孙家钧. 三七皂甙对大鼠实验性心肌梗死再灌注损伤心肌的保护作用. 中国药理学报 1990; 11(1): 26—29.
- 刘 青, 邓瀚平. 三七皂甙对血管内皮产生组织型纤溶酶原激活物的影响. 中华血液学杂志 1994; 15(8): 433—434.

(收稿: 1996—06—12 修回: 1996—07—26)

参麦注射液治疗非胰岛素依赖型糖尿病 50 例

刘启泉¹ 张庚良¹ 肖彦玲²

我们采用参麦注射液治疗非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM), 取得较好疗效。现总结如下。

资料与方法

1 临床资料 选择根据 WHO 诊断标准确诊的轻、中度 NIDDM 患者共 80 例, 均为我院门诊及住院患者, 随机分为 2 组。参麦组 50 例中男 29 例, 女 21 例; 年龄 35~72 岁, 平均 58 岁; 病程 1 个月~22 年, 平均 10 年; 轻度患者 35 例, 中度患者 15 例。对照组 30 例中男 18 例, 女 12 例。年龄 33~74 岁, 平均 58.5 岁。病程 1.5 月~20 年, 平均 9.5 年。轻度患者 20 例, 中度 10 例。

2 观察与给药方法

2.1 给药方法 参麦组采用杭州正大青春宝药业有限公司生产的 10% 的参麦注射液(由人参、麦冬组成), 40~80 ml 加入生理盐水 250 ml 中静脉滴注, 每日 1 次。同时按不同劳动强度和体型大致规定主食: 休息或超标准体重者每日主食控制在 250~300 g; 一般劳动者, 每日 300~350 g; 重体力劳动者, 每日 400~500 g。主食以外所需热量由副食补充。治疗期间停用其他一切降糖药物。连续 2 周为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。对照组仅采用饮食控制疗法, 具体方法与参麦组完全相同。

2.2 观察指标 每天观察症状、体征及血糖定性。每 1 周检测 1 次空腹血糖, 每 2 周检测 1 次血清胰岛素、24 h 尿糖定量、糖化血红蛋白(HbA_{1c})。肝肾功能于治疗前后各测 1 次。空腹血糖及尿糖定量采用葡萄糖氧化酶法, 血清胰岛素采用放射免疫法,

HbA_{1c} 用微柱法。

结 果 疗效按照卫生部《中药新药临床研究指导原则》标准评定疗效。参麦组 50 例中显效 11 例(22%), 有效 25 例(50%), 无效 14 例(28%), 总有效率 72%。对照组 30 例中显效 3 例(10%), 有效 6 例(20%), 无效 21 例(70%), 总有效率 30%。两组比较具有显著性差异($P < 0.01$)。两组治疗后空腹血糖、24 h 尿糖和 HbA_{1c} 均降低, 血清胰岛素均增加, 治疗前后比较均有显著性差异(P 均 < 0.01)。但两组治疗后结果比较, 参麦组各项均明显优于对照组(P 均 < 0.01)。详见附表。

附表 两组治疗前后各项指标比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)	24 h 尿糖 (g/24 h 尿)	HbA _{1c} (%)	血清胰岛素 (mU/L)
参麦 50	治前	14.2±2.0	29.4±10.3	10.02±2.75	6.2±1.6
	治后	8.8±1.9*△	15.1±9.8*△	7.81±2.45*△	10.7±2.2*△
对照 30	治前	13.7±2.1	29.1±10.8	9.98±2.52	5.9±1.4
	治后	10.3±1.8*	21.8±10.2*	8.84±2.48*	7.4±1.8*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.01$

讨 论 本研究通过与单纯采用饮食控制疗法进行对照观察, 表明参麦注射液不仅能有效改善症状, 而且具有显著降低血糖、尿糖, 增加血清胰岛素浓度, 降低 HbA_{1c} 浓度的作用。现代药理研究也证实, 人参所含人参皂甙及多糖可降低血糖, 增强组织呼吸, 促进糖类酵解。麦冬所含甾体皂甙有降低血糖作用, 促进胰岛细胞恢复, 并增加肝糖原。

(收稿: 1995—07—25 修回: 1996—02—10)

1. 河北省中医院(石家庄 050011); 2. 河北省石家庄市医学科学研究所